

Utilizzo responsabile degli  
antibiotici  
macrolidi  
in suinicoltura

Mantova 30 Marzo 2012

G.Pradella

# Macrolidi

- **Origine**
- **naturale (fermentazione): eritromicina, oleandomicina, spiramicina, josamicina, midecamicina, rosaramicina, **tilosina****
- **semisintetica: fluritromicina, roxitromicina, claritromicina, diritromicina, azitromicina, rokitamicina, miocamicina **tilmicosina, tulatromicina, gamitromicina, tildipirosina****

# Macrolidi

- **Composizione chimica**
- **Sono caratterizzati dalla presenza di un *anello macrociclolattonico* contenente 14, 15 o 16 atomi di carbonio, al quale sono legate una o più molecole di differenti zuccheri (deossizuccheri, deossiaminozuccheri)**

# Macrolidi

- **I Macrolidi vengono classificati secondo il numero di atomi di carbonio presenti nell'anello lattonico (Artico M., 2000). Distinguiamo:**
- macrolidi a 14 atomi di carbonio: eritromicina, roxitromicina, fluritromicina, claritromicina, diritromicina, Oleandomicina
- macrolidi a 15 atomi di carbonio azitromicina ,**tulatromicina**
- macrolidi a 16 atomi di carbonio spiramicina, josamicina, midecamicina, miocamicina, rokitamicina, rosaramicina, **tilosina, tilmicosina, tildipirosina, gamitromicina**

Chimicamente parlando anche le avermectine sono dei macrolidi a 16 atomi di carbonio

# Macrolidi

- Meccanismo d'azione
- I macrolidi impediscono la sintesi proteica legandosi alla subunità 50S; il sito di legame è prossimo a quello del cloramfenicolo e coinvolge l'rRNA 23S; impediscono il meccanismo della traslocazione, provocando il rilascio di peptici incompleti dai ribosomi.
- Il meccanismo d'azione dei macrolidi si fonda sulla capacità di inibire la sintesi proteica nei batteri legandosi alla subunità ribosomiale 50S ed inibendo lo stadio di traslocazione, durante il quale una molecola di tRNA neosintetizzata si muove sul ribosoma dal sito accettore (sito A) al sito donatore o peptidilico (sito P), provocando in tal modo l'arresto della riproduzione batterica,
- (fig. 8) (Brisson N.A. et al., 1988). L'inibizione della sintesi proteica da parte dei macrolidi ha due caratteristiche distinte:

# Macrolidi

- Tipo d'azione
- batteriostatica; effetto post-antibiotico (effetto prolungato sul bersaglio anche dopo allontanamento del farmaco).
- I macrolidi sono agenti batteriostatici che esplicano la loro maggiore attività a ph alcalino.
- Tempo dipendente

# Macrolidi

- Tossicità ed effetti collaterali
- lievi disturbi gastroenterici (anoressia, nausea)
- epatotossicità soprattutto con dosaggi elevati
- Per via parenterale od endovenosa tossicità cardiaca

# Macrolidi

- Spettro d'azione
- Il loro spettro d'azione è molto simile e comprende vari cocci, bacilli ed anaerobi sia gram-positivi che gram-negativi, rickettsie, clamydie, mycoplasma pneumoniae, spirochete, micobatteri atipici e toxoplasma gondii ma non presentano attività su enterobatteri (Bryskier A., 1998).
- Spettro d'azione di tipo medio, con attività prevalente sui batteri Gram positivi; attività antibatterica ottimale a pH alcalino
- Ø cocchi Gram positivi: *stafilococchi*, *streptococchi*, *pneumococchi*; Ø cocchi gram negativi: *Neisseria*
- Ø bacilli Gram positivi: *Corynebacterium*, *B. anthracis*, *Listeria* e alcuni micobatteri atipici
- Ø batteri gram negativi: *B. pertussis*, *Campylobacter*, *Yersinia*, *Legionella*
- Ø batteri intracellulari: *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Ureaplasma*
- Ø anaerobi Gram positivi e negativi



# Macrolidi

- Farmacocinetica
- I macrolidi presentano un'elevata diffusione tissutale con penetrazione ed accumulo intracellulare. La biotrasformazione metabolica è intensa, caratterizzata da un effetto di primo passaggio epatico seguito da una fase entero-epatica. I metaboliti che si formano spesso conservano le proprietà antibatteriche, infatti, l'eritromicina e la troleandomicina dopo demetilazione ed ossidazione della funzione aminica terziaria formano nitrosoalcani che si comportano da inibitori metabolici dei processi ossidativi di alcuni farmaci associati come teofillina, carbamazepina ed estrogeni. L'eliminazione avviene prevalentemente per via biliare e fecale, scarsa è l'eliminazione renale. Caratteristiche differenziali tra i vari macrolidi sono la biodisponibilità orale, in relazione all'idrolisi o alla resistenza in ambiente acido, e la percentuale di legame alle proteine plasmatiche (elevata per l'eritromicina, scarsa per la spiramicina) (Goodman & Gilman, 1997).

# Macrolidi

- carattere basico,notevole lipofilia, peso molecolare elevato
- assorbimento gastroenterico
- diffusione tissutale molto buona con accumulo intracellulare
- elevato volume di distribuzione
- emivita variabile, assai lunga per azitromicina, tilmicosina,tulatromicina,tildipirosina
- biotrasformazione epatica elevata con formazione di metabolici spesso attivi
- eliminazione per via epatica e biliare

# Macrolidi

- In base alle caratteristiche precenti possono essere utilizzati principalmente:
- Forme respiratorie /sia per via parenterale che orale
- Forme enteriche : se somministrabili per via orale
- MMA per via parenterale

# Macrolidi

- disponibili per suini
- Spiramicina : inj;solubile; premix
- Tilosina : iniettabile; solubile,premix
- Tilmicosina : solubile,premix
- Tulatromicina: iniettabile
- Tildipirosina : iniettabile

# TERAPIA MIRATA



**Intervenire per garantire la salute animale  
minimizzando la selezione di batteri resistenti**

**-Diagnosi accurata**

**-Individuazione del  
microrganismo patogeno**

**-Scelta di farmaco con  
spettro stretto**

**Adeguate rapporto**

**tossicità del pa/  
Resistenza /  
Residui**

**costo / beneficio**

**-Concentrazioni efficaci**

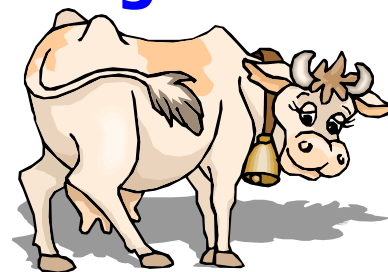
**-Dove e come valutarle ?**

**Scelta del farmaco mirata**

**sensibilità microrganismo con antibiogramma**

**Risposta qualitativa**

**sensibile o resistente**

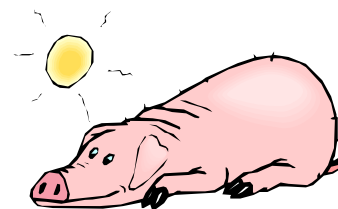


**Ideale quantitativa con MIC**

**Possibile stabilire concentrazioni ematiche  
mantenere per garantire efficacia**

**[X] ematica >>> 2 o 4 o quante volte MIC???**

.....



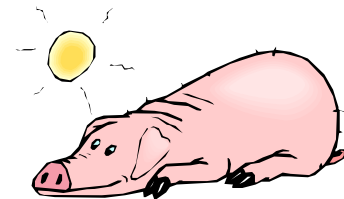
**poichè il trattamento deve garantire**

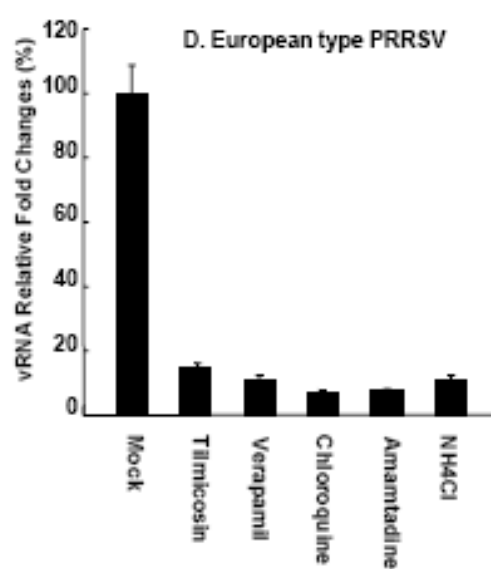
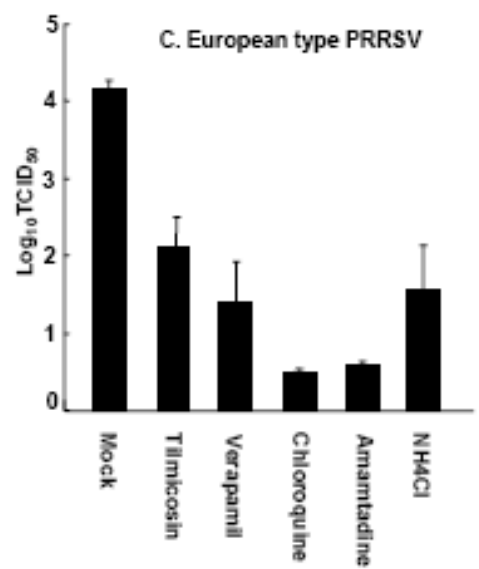
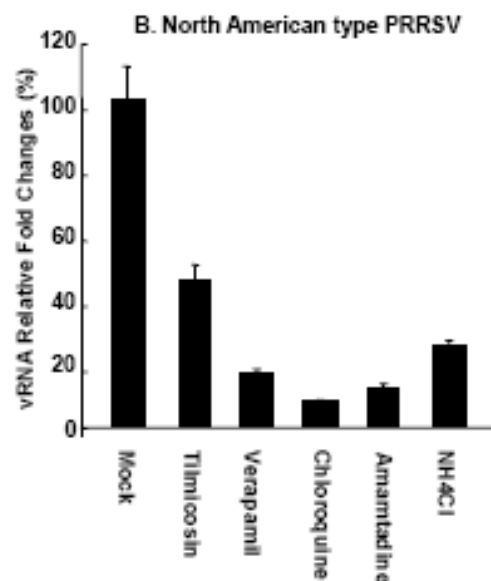
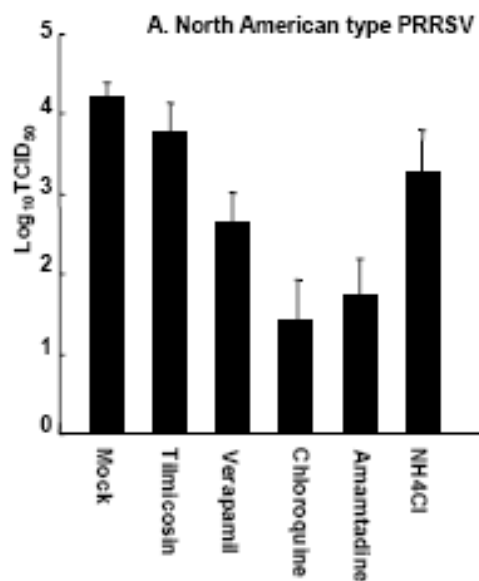
- **Una concentrazione efficace del farmaco**
- **Nel sito di localizzazione dell'infezione**
- **Per un periodo di tempo adeguato**

**Efficacia di una terapia antibatterica**

- **Sensibilità del microrganismo al farmaco scelto**
- **Proprietà farmacocinetiche del farmaco**
- **Regime di somministrazione**

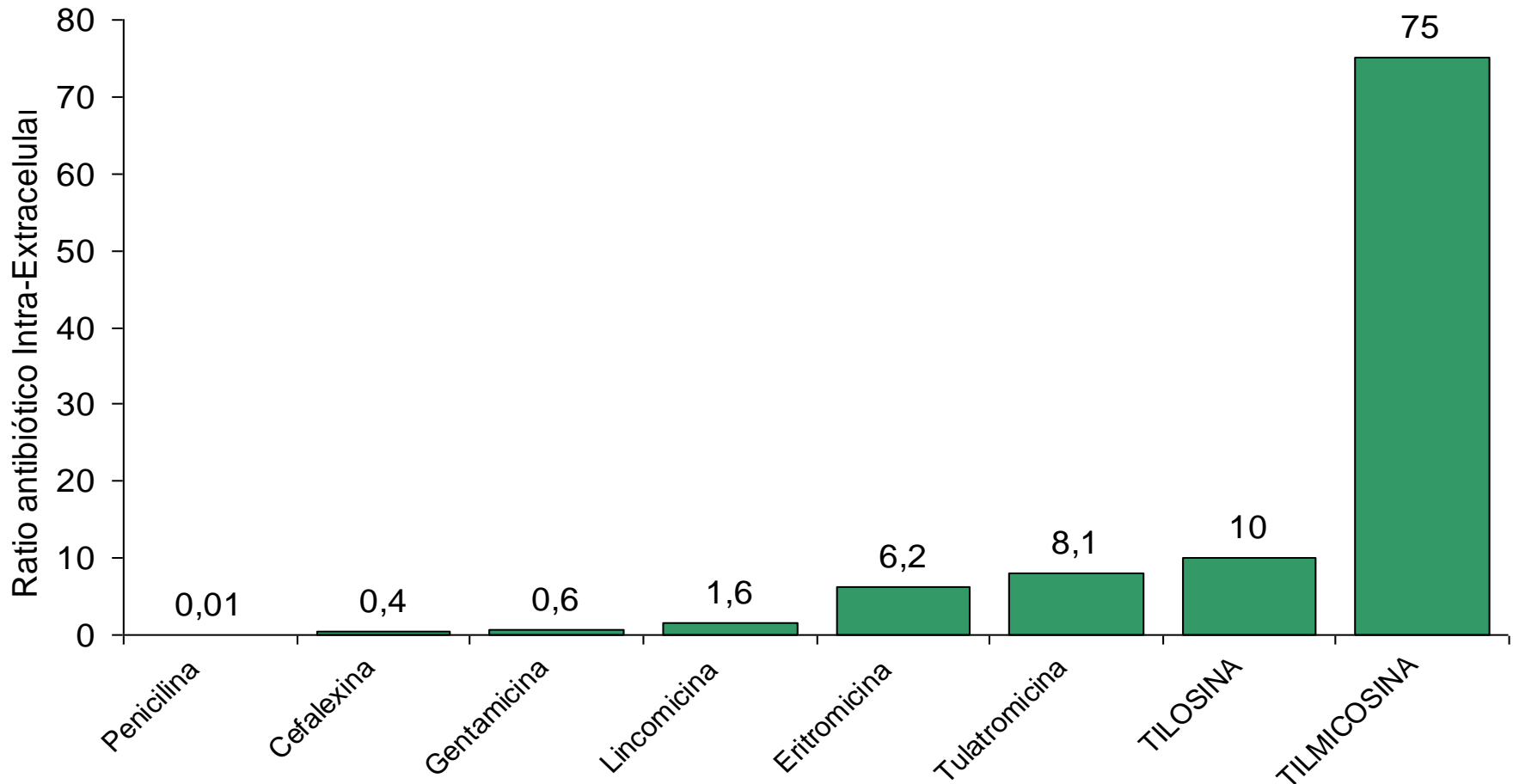
• **C x T**





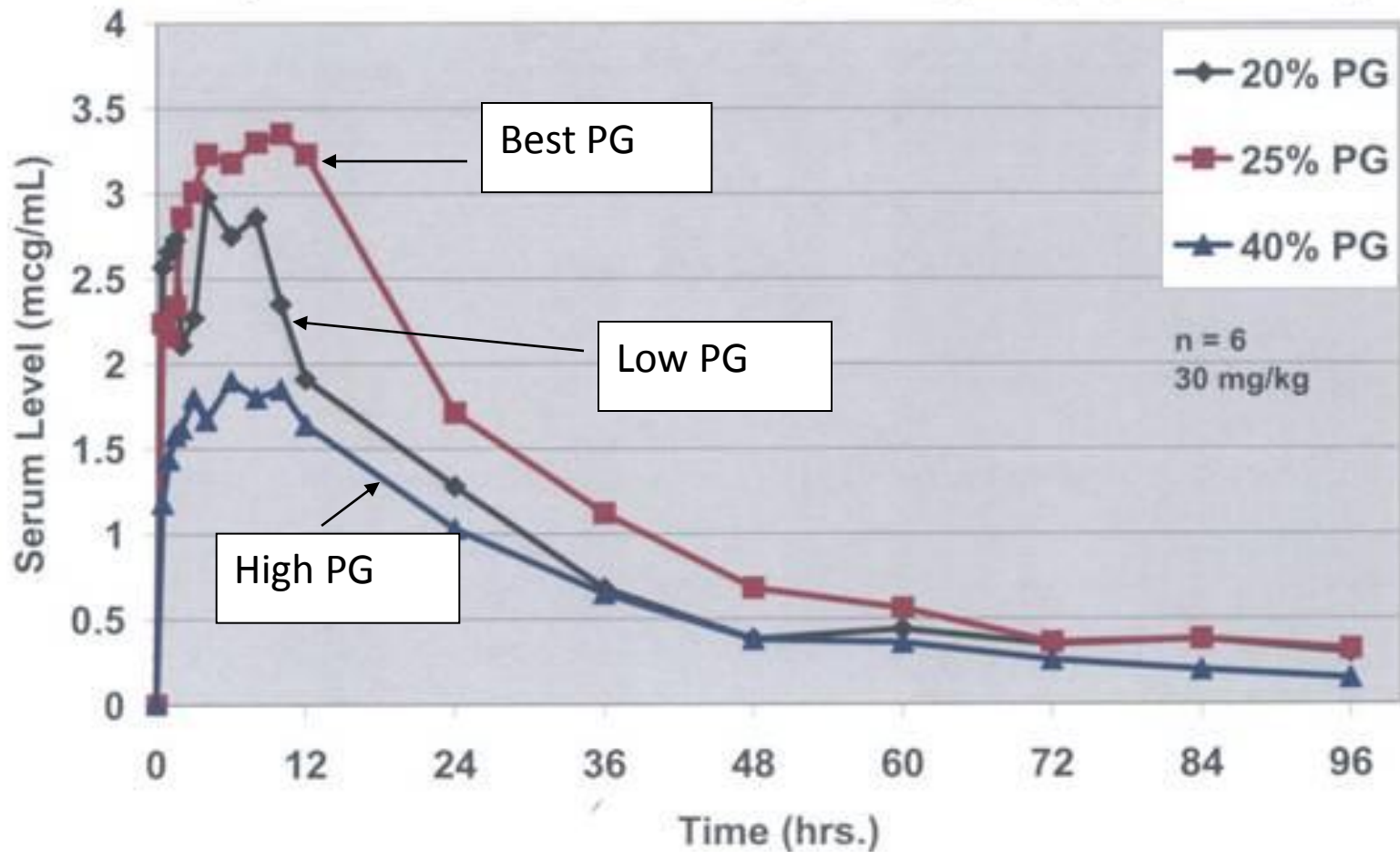


# Acumulo intracellulare di diversi antibiotici nei macrofagi e neutrofili

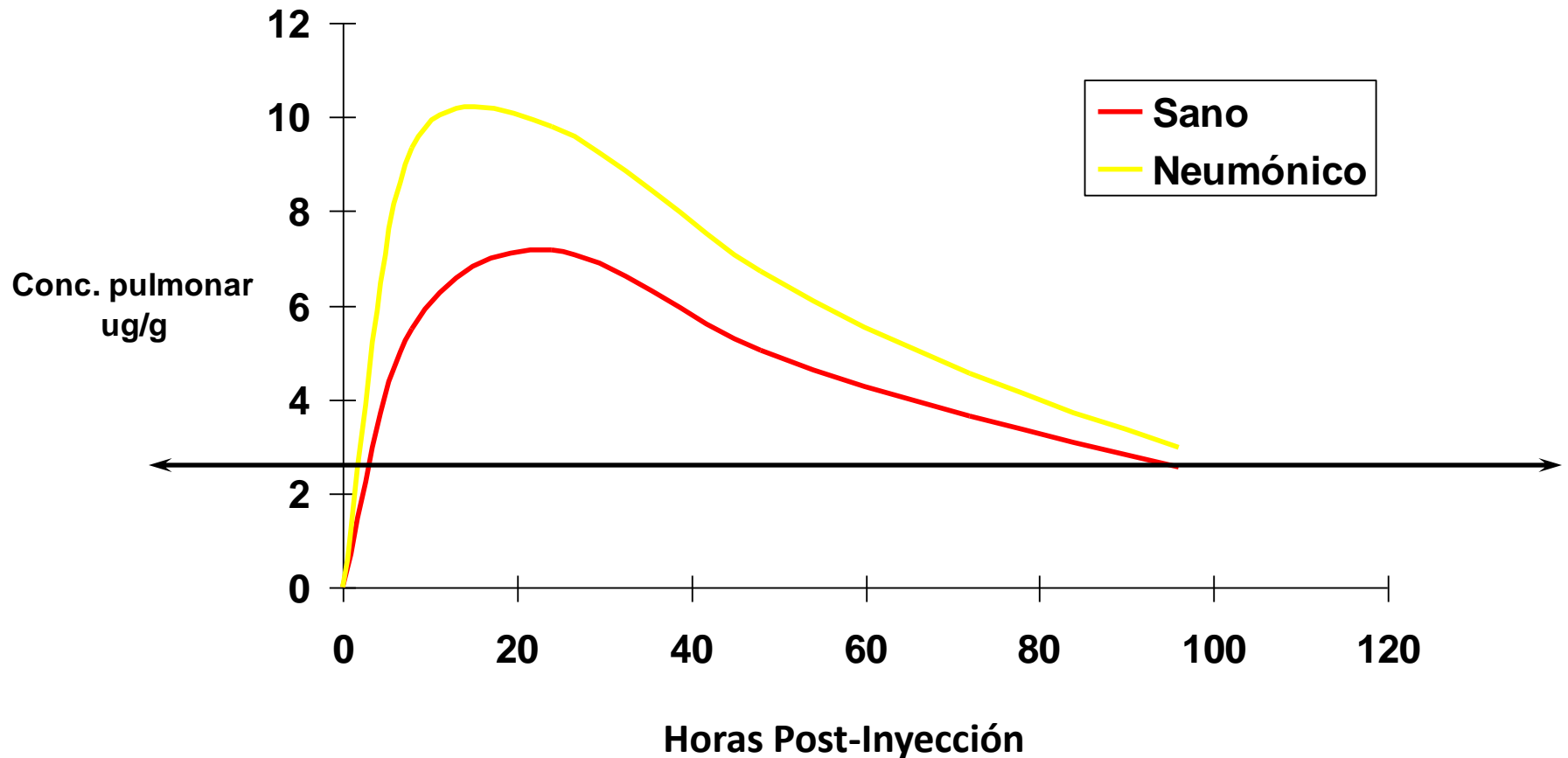


# Livelli di Propylene Glycol influenzano l'Efficacia

25% propylene glycol maximizes tilmicosin serum levels, and thus efficacy

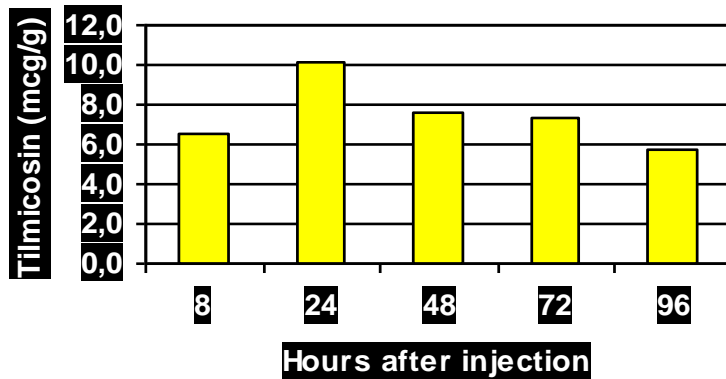


# Livelli di antibiotico nel polmone sano od infiammato

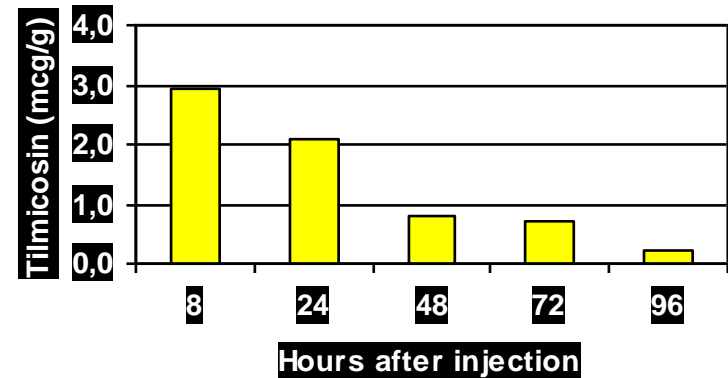


# Altri tessuti del tratto respiratorio

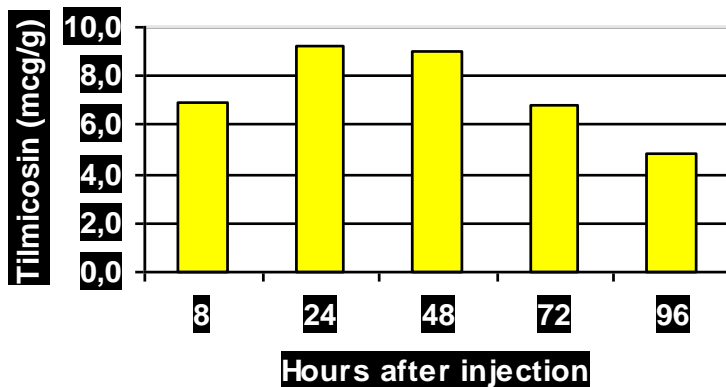
## Trachea/Mucosa



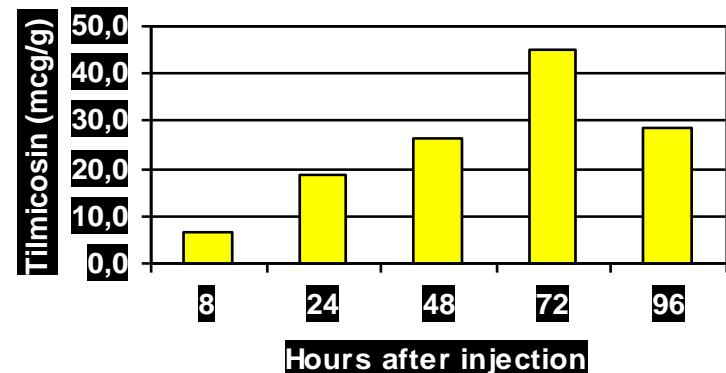
## Secrezioni nasali



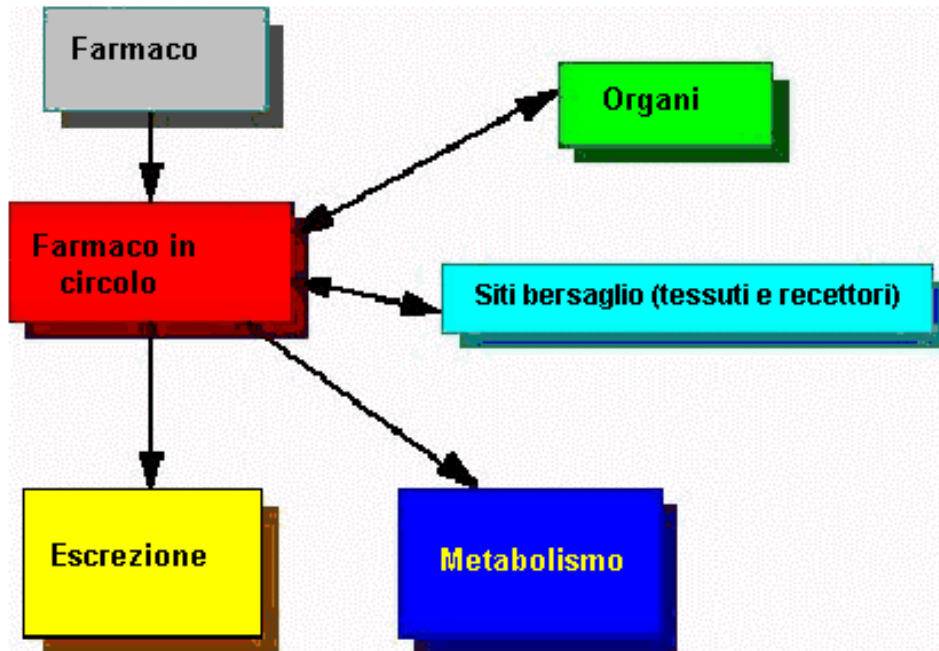
## Tonsille



## Macrofagi alveolari



# IL FARMACO NELL'ORGANISMO



**SE 20 anni fa**

**Cmax = 2x MIC e**

**C media = 1x MIC per almeno 50% intervallo terapeutico.**

**Nessuna considerazione per Scarsa conoscenza**

**Entità di legame con proteine plasmatiche**

**Trasformazione in metaboliti attivi**

**Reale capacità del farmaco a distribuirsi nell'organismo Polare, Moderatamente o molto lipofili,**

**concentrazioni plasmatiche non sempre buoni indicatori (sequestro)**

# **Break points FARMACOCINETICI**

## **Batteriostatici e battericidi tempo dipendenti**

**T / MIC** importante per risultato della terapia (tempo in cui le concentrazioni del farmaco sono maggiori della MIC per tutta la durata del trattamento 24 h)

**non serve avere [F] troppo elevate** poca efficacia aggiuntiva mentre nel periodo in cui [F] sono < MIC la crescita del batterio riprende

## **Per antimicrobici battericidi (beta lattamine e TMP/S)**

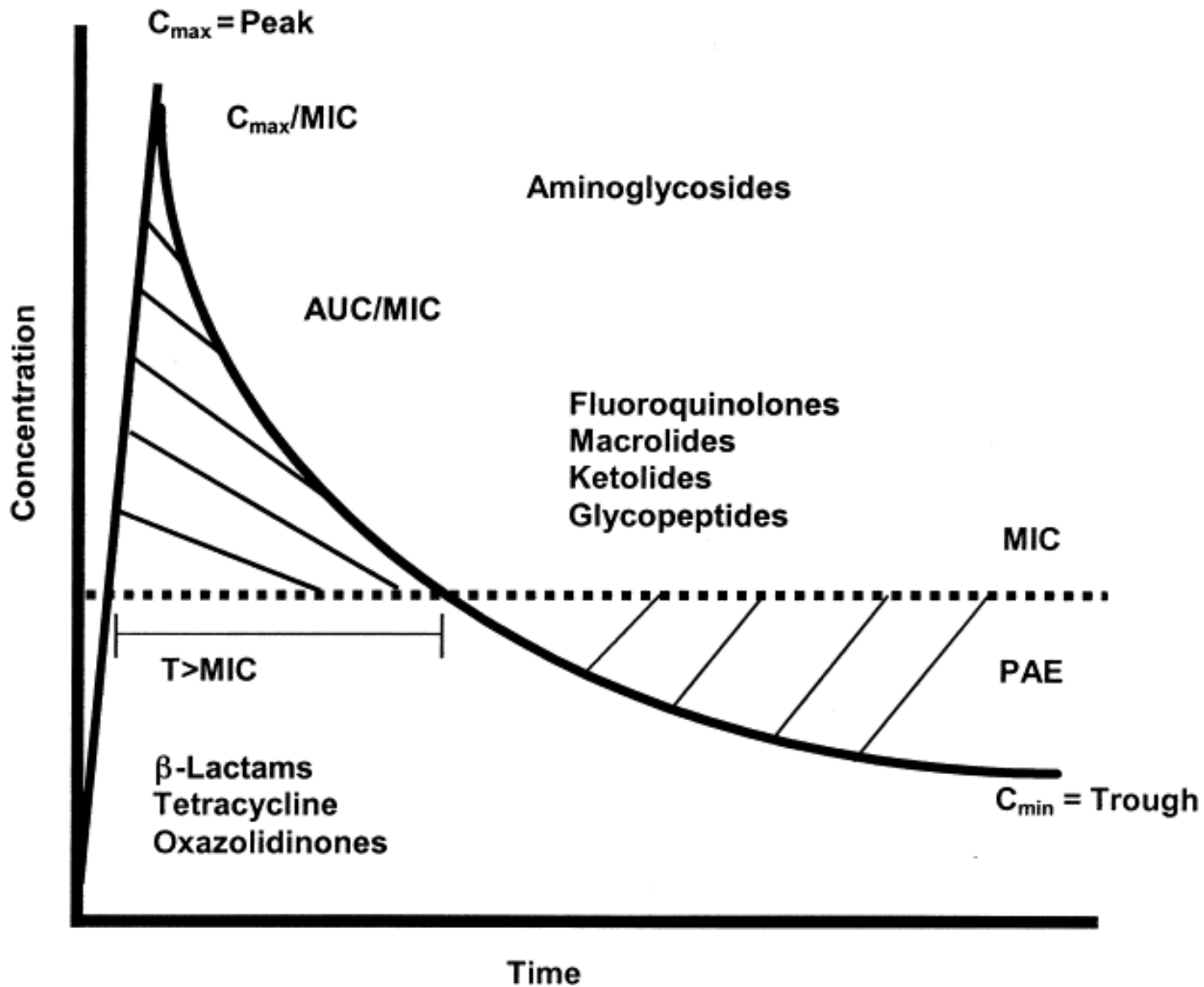
– **AUC<sub>24h</sub>/MIC > 100-125** nelle 24 h per azione battericida

– **Pari a circa 5 volte MIC nelle 24h 125/24)**

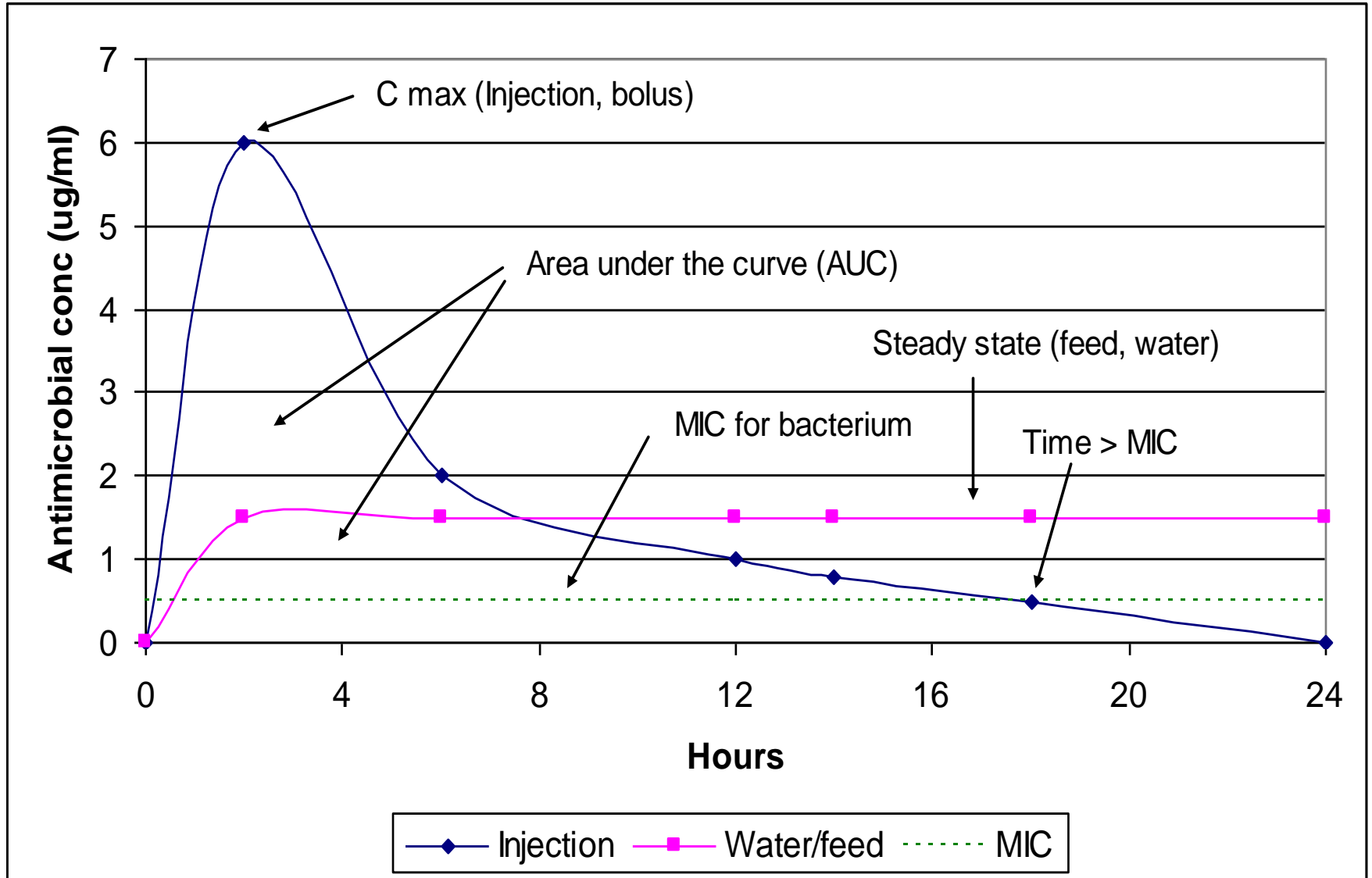
## PK/PD relazione

- **Per antimicrobici battericidi aminoglicosidi, fluorochinoloni**
  - **Battericidi concentrazione dipendente** esercitano effetto post antibiotico elevate (effetto continua cessazione terapia) fluorochinoloni e aminoglicosidi
  - **MBC/MIC ratio = 1-2** MIC simile o uguale a MBC (minima concentrazione) battericida –
  - **C<sub>max</sub>/MIC** rapporto di 10-12 per azione battericida aminoglisidi (tossicità concentrazione dipendente)
  - **AUC<sub>24h</sub>** Area under the curve – funzione del tempo e della concentrazione
  - **AUC/MIC** fluorochinoloni

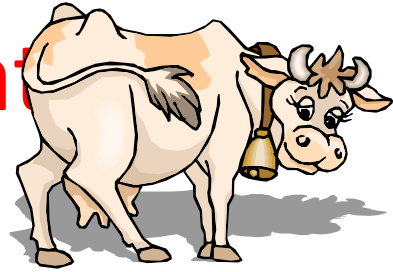




# PK/PD



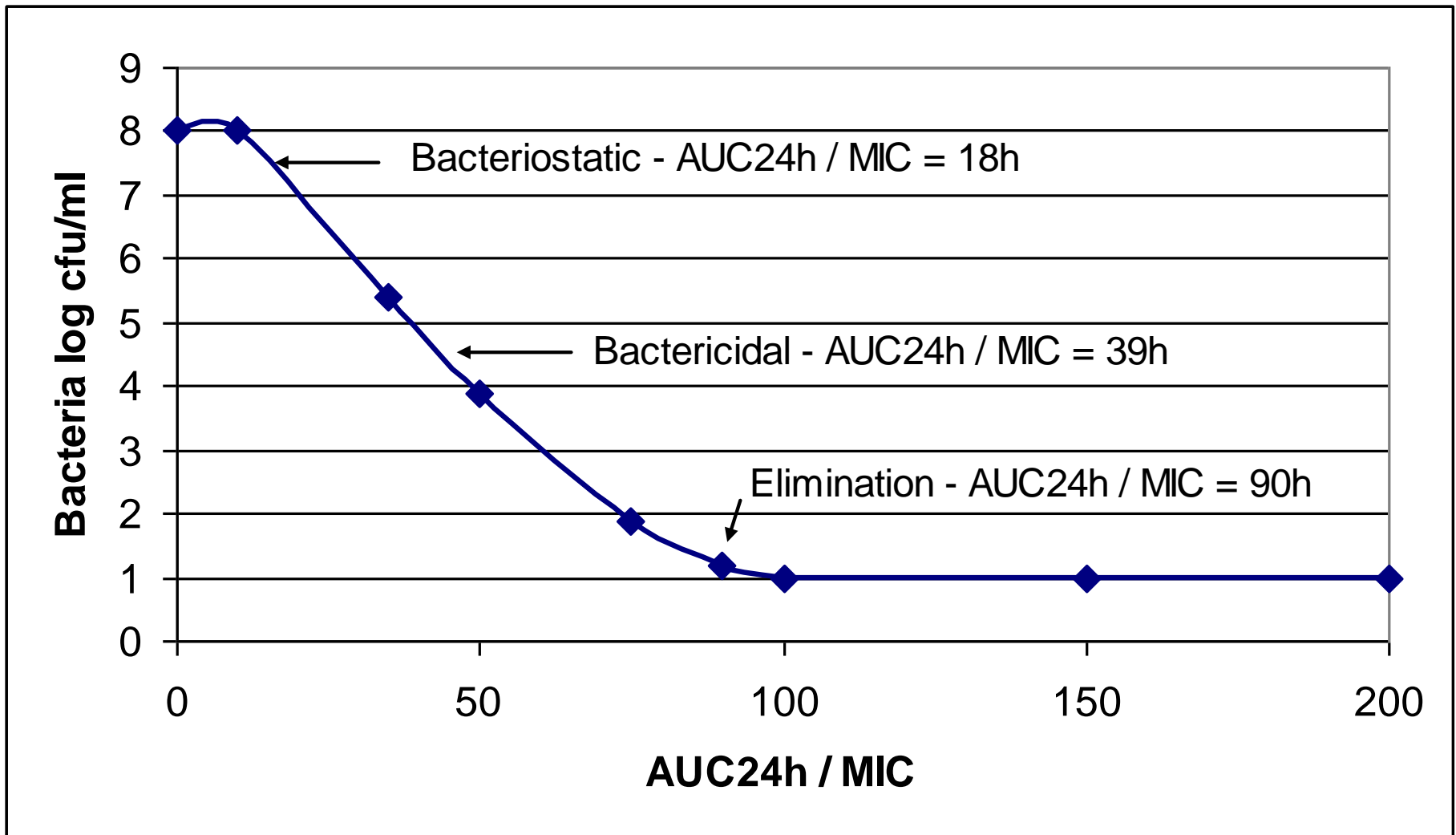
# PK/PD break point Batteriostatici

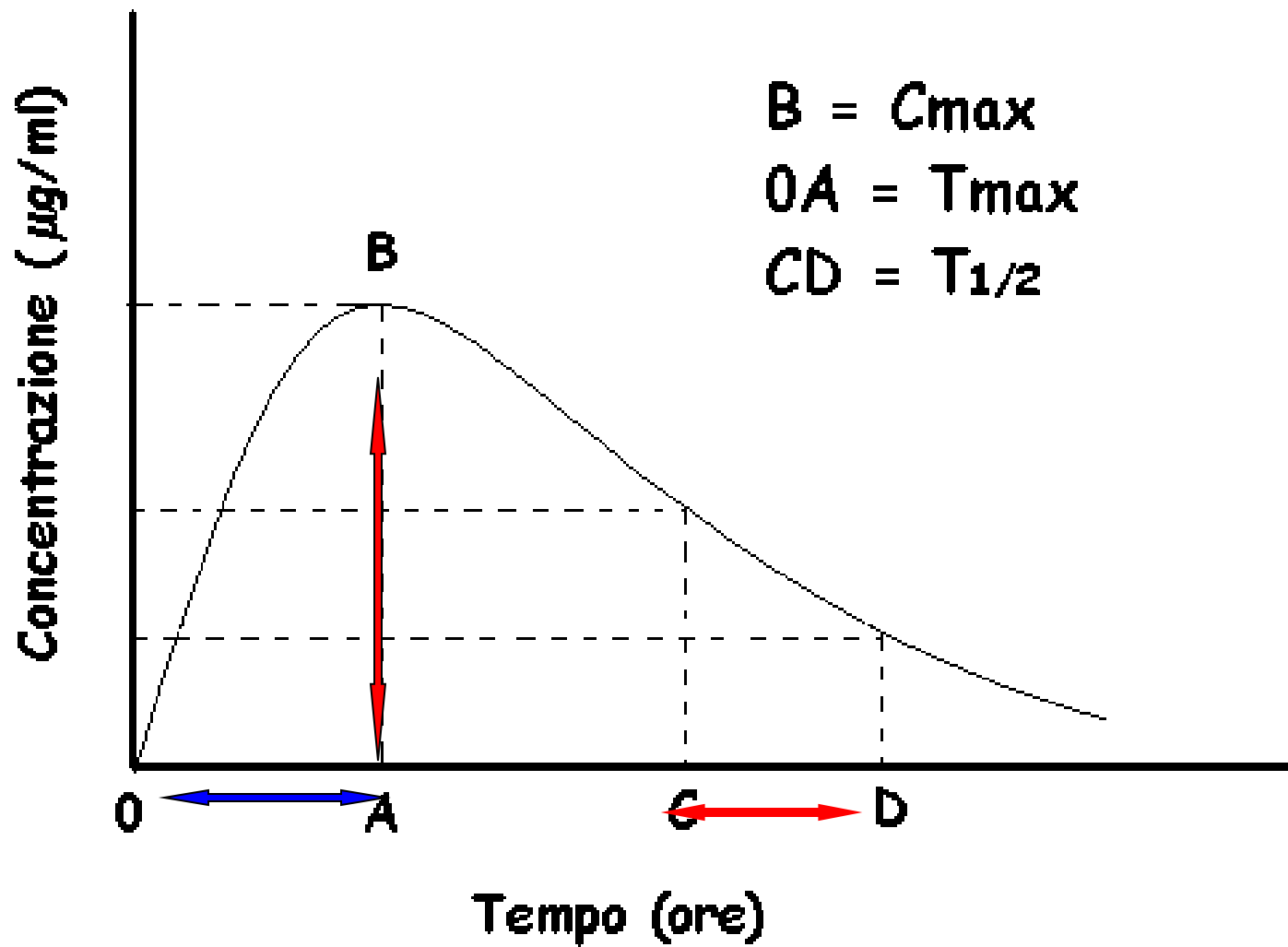


- **Tetracicline, pleuromutiline e macrolidi**
- **Spesso codipendenti da tempo e concentrazione**
- **Effetti inibitori presenti al di sopra di MIC**
  - Battericida sopra MBC molto distante da MIC –
  - ratio MBC/ MIC tra 4-20
- **Steady state –AUC / 24 hours – oral use**
  - Per ottenere una concentrazione media per PK/PD
  - Ma per questi spesso importante conoscere anche concentrazione sito di azione

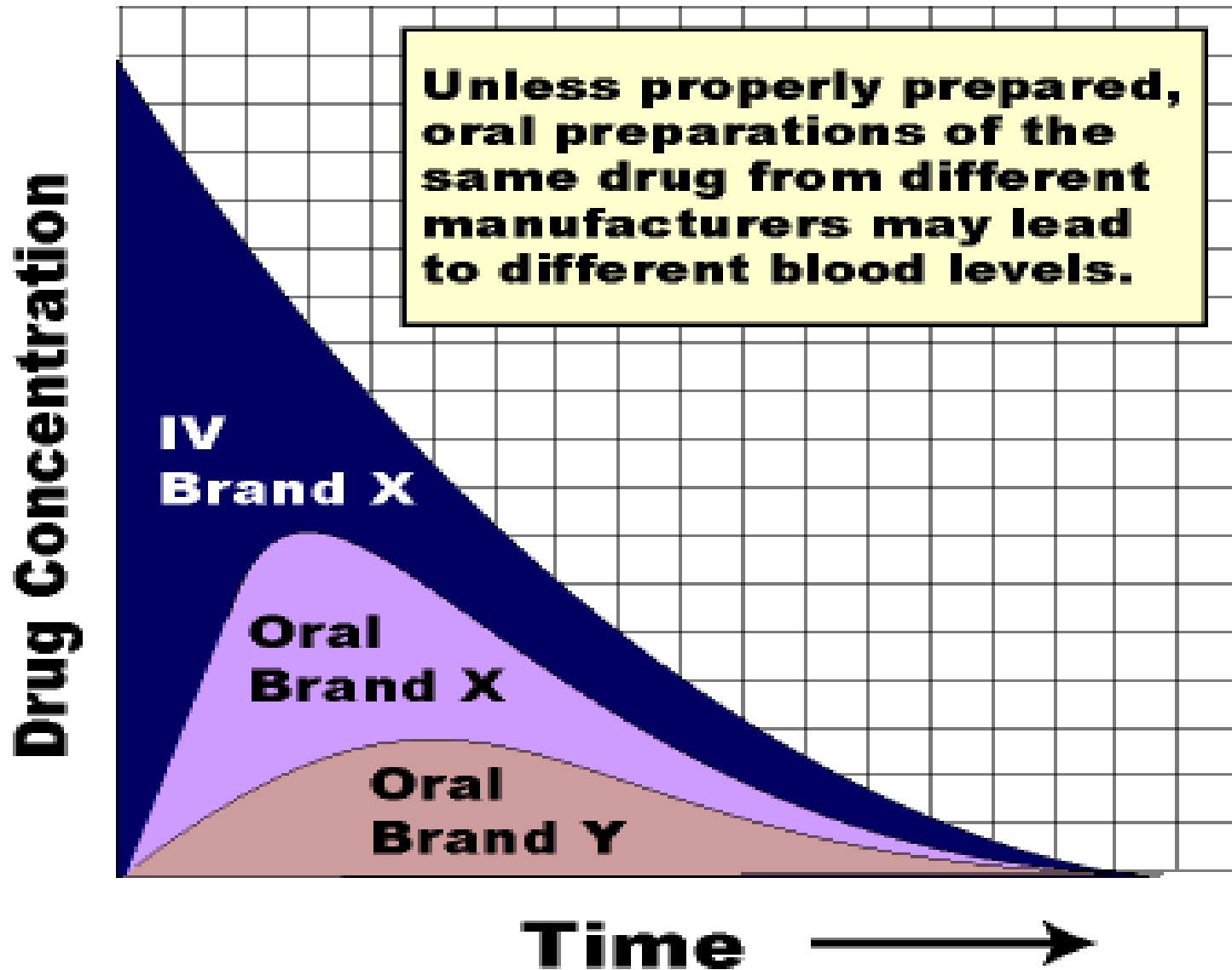
# PK/PD modelli per dose efficace determinazione e effetto clinico

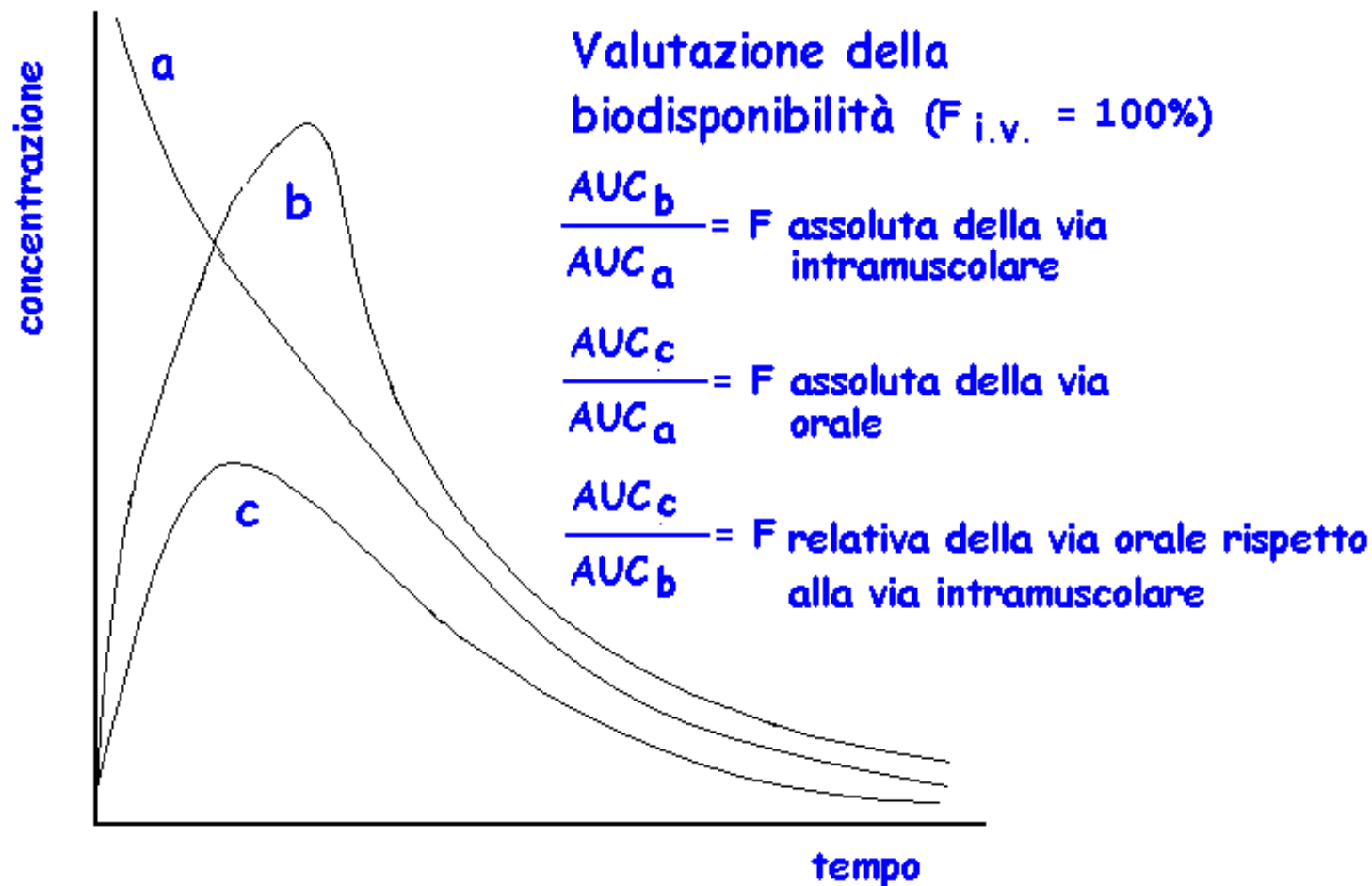
**clinico** (Lees et al, 2002)





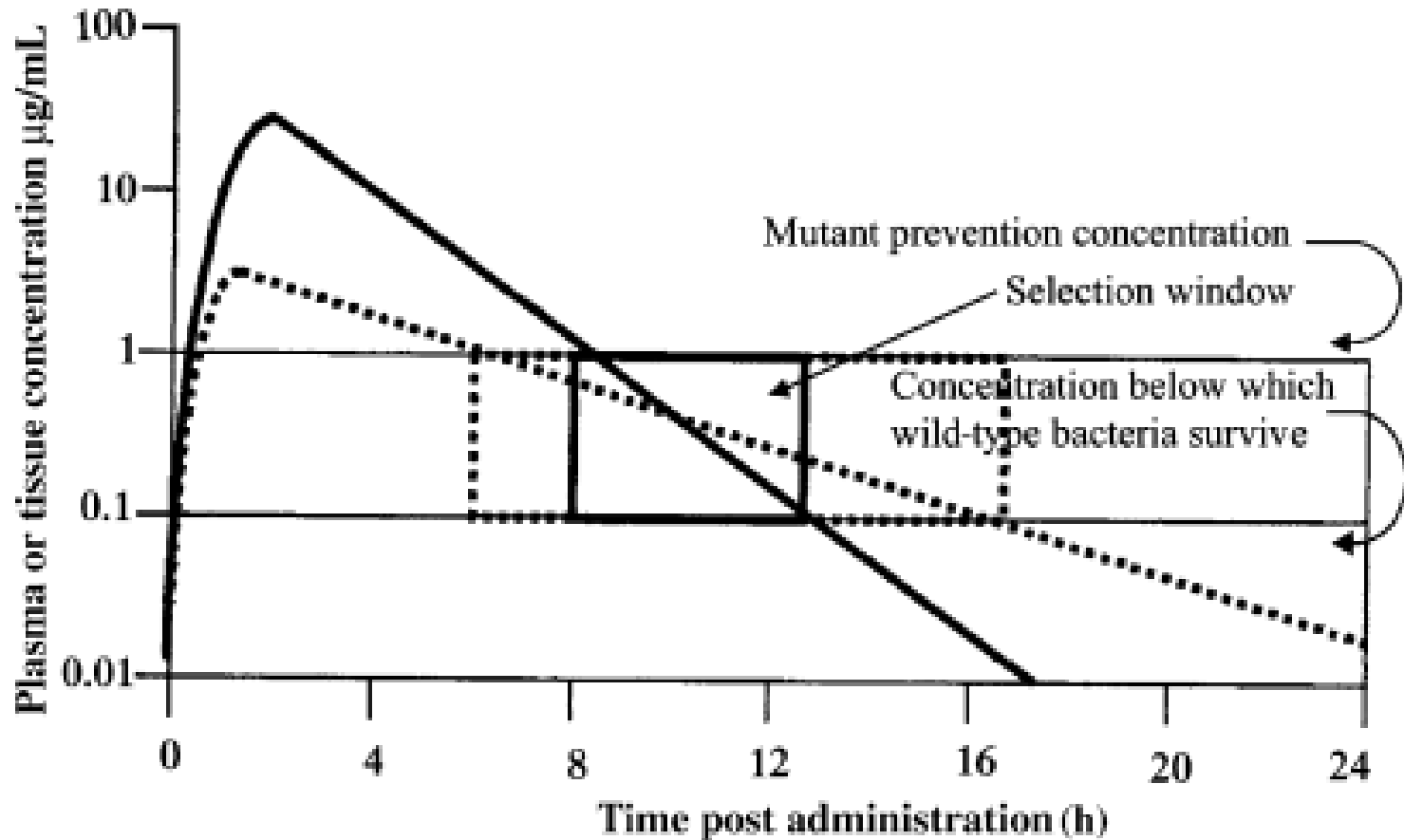
## Assorbimento e biodisponibilità





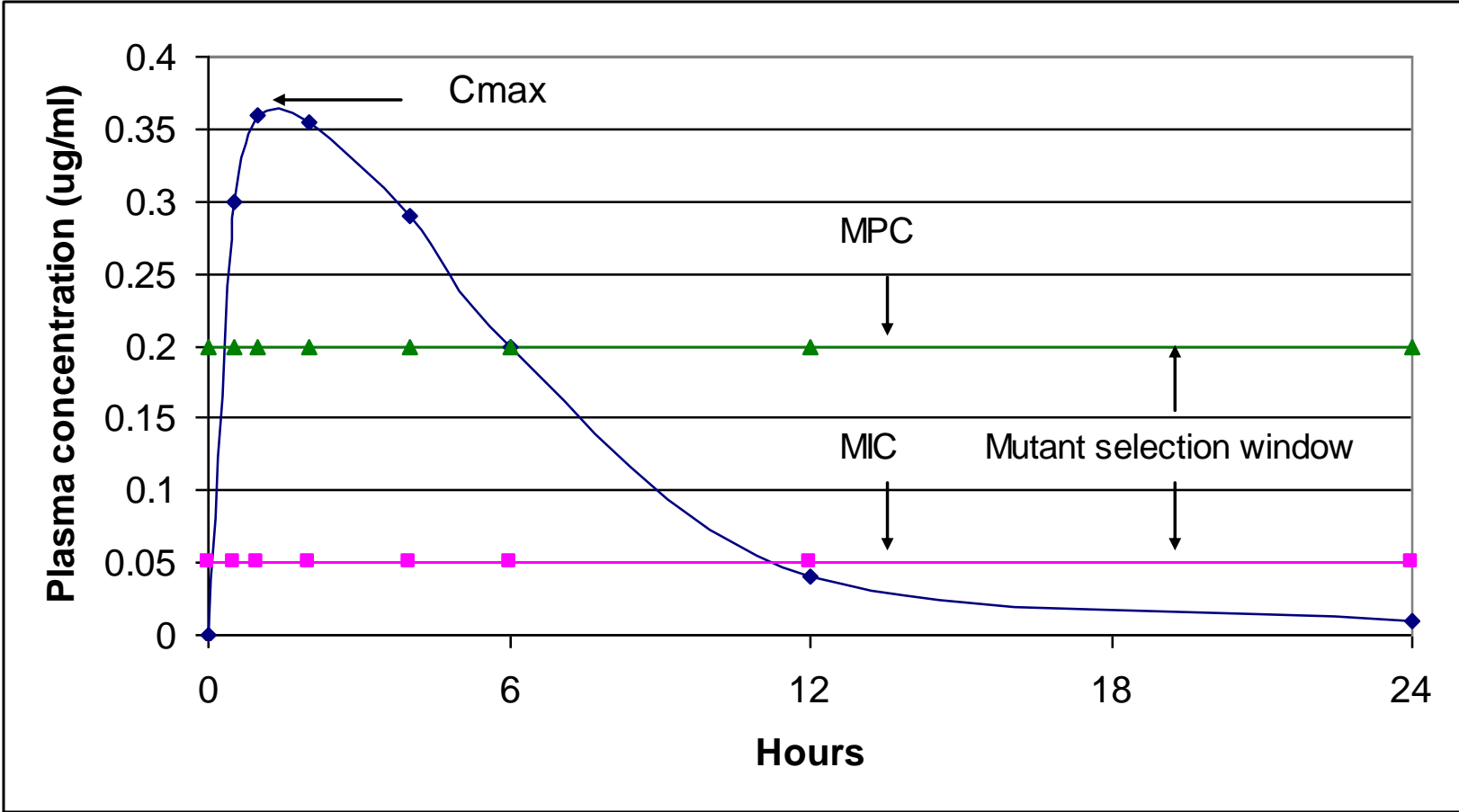
Curve concentrazione-tempo di una identica dose dello stesso farmaco somministrato allo stesso paziente per via endovenosa (a), intramuscolare (b) e orale (c)

## ESEMPIO di Correlazione tra cinetica e MIC





# Mutant selection window

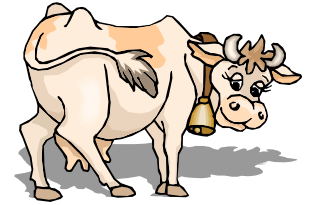


The greater the concentration is above the MPC the less likely a mutant can overgrow in a population as it is inhibited or killed

Mutant enrichment occurs above the MIC i.e. in the mutant selection window – not sub MIC

Where antimicrobial concentrations cannot be kept above the MPC or MSW, combinations of antimicrobials, which both act on the organism but in different ways can be used, as it is unlikely that the organism will mutate against both antimicrobials.

# In allevamento bisogna sempre bilanciare salute animale e salute pubblica



## Efficacia e sicurezza nella specie target

Terapia mirata e precoce

## Sicurezza per il consumatore

Assenza di residui nei tessuti,

No effetti tossici diretti

No alterazione biota intestinale

MRL



No selezione o produzione di batteri resistenti

## Sicurezza per l'ambiente

no residui tossici, no diffusione di ceppi resistenti

# TERAPIA MIRATA



**Intervenire per garantire la salute animale minimizzando la selezione di batteri resistenti**



- Diagnosi accurata
- Individuazione del microrganismo patogeno
- Scelta di farmaco con spettro stretto

- Intervento precoce
- Rallenta o arresta lo sviluppo della malattia
- Risparmia all'animale inutili sofferenze

**Insieme riducono sensibilmente la probabilità di dover intervenire con un ampio spettro successivamente**

**NB** Valutazione continua efficacia del protocollo di trattamento scelto

# Terapia mirata



- **Uso di antibiotico a spettro limitato/stretto**
  - antibiotico a spettro mirato e non attivo o con attività limitata nei confronti di altri microrganismi
  - Gli antibiotici a largo spettro
    - possono selezionare batteri
    - che provocano tossinfezioni (frequenti tra Gram-)
  - l'uso di antibatterici specifici per una terapia mirata, quando possibile, non selezionerà una sub-popolazione resistente
  - ES: *Salmonelle* e *E. coli* provocano tossinfezioni
  - ma sono al di fuori dello spettro dei macrolidi.

# Conclusioni

- **Il controllo o l'eliminazione dei patogeni causa di malattia, assicura Salute e il Benessere Animale.**
- **La scelta di terapie mirate fornisce una soluzione responsabile ai dubbi sullo sviluppo della resistenza.**
- **Una terapia mirata assicura la Salute Animale minimizzando la selezione di batteri resistenti.**

